

Prosjektoppgave

Litteraturstudie av hjertets viabilitet



av

Adnan Fraz H04 2009

veileder: Professor Hans-Jørgen Smith

Abstract:*Purpose:*

Ischemic heart disease is one of the leading causes of morbidity and death in Norway and many industrialized countries. In the treatment of this disease, information on size of scar tissue and amount of viable myocardium is essential. The purpose of the present literature study was to review the role of the currently used methods for assessment of myocardial viability, including echocardiography, magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), and positron emission tomography (PET).

Methods:

Using the database Pubmed, several searches were performed combining myocardial viability and the various methods.

Results, discussion and conclusion:

Dobutamine stress echocardiography (DSE) has long been used to assess myocardial viability; DSE is highly specific yet less sensitive than other diagnostic tests for identification of dysfunctional but viable myocardium. Addition of newer echocardiographic methods such as myocardial contrast echocardiography, tissue Doppler and strain has potential to improve the role of echocardiography.

Cardiac MRI has several techniques for assessment of viability: dobutamin stress, strain, and late enhancement. The overall accuracy of MRI appears to be equivalent, and in several reports, superior to the other available techniques.

SPECT is well established and widely available, and has higher sensitivity but poorer specificity compared with DSE. PET has better spatial resolution than SPECT, but limited availability and cost as major disadvantages. PET has for many years been considered the «gold standard» for assessment of myocardial viability, but that role is challenged by MRI, which may be the new gold standard in assessment of myocardial viability.

Innholdsfortegnelse

Hjertets Viabilitet	5
Litteratursøk.....	6
Patofysiologi	6
Stunning	6
Hibernering.....	6
Den kliniske relevansen av å vurdere viabilitet	7
Diagnostiske metoder for å identifisere stunned, hibernerende og viabelt myokard.....	7
Metoder for å vurdere viabilitet	8
Ekkokardiografi	8
Stressekkokardiografi	8
Vevsdoppler	9
Strain og strain rate metoden.....	9
Kontrastforsterket ekkokardiografi (MCE).....	10
Magnetisk resonans tomografi (MR)	10
MR for deteksjon av viabilitet	10
Delayed Enhancement MRI (DE-MRI).....	11
Lavdose dobutamin stress-MR	11
Tekniske utfordringer ved MR undersøkelse av hjertet.....	12
Nuklærmedisinske metoder	12
SPECT	12
Thallium-201 SPECT	12
Hvile - redistribusjonsteknikk:.....	12
Stress redistribusjon - reinjeksjonsteknikk:	13
Funn som indikerer viabilitet ved thalliumscintigrafi er:.....	13
Technetium-99m SPECT	13
Positron emisjonstomografi (PET)	14

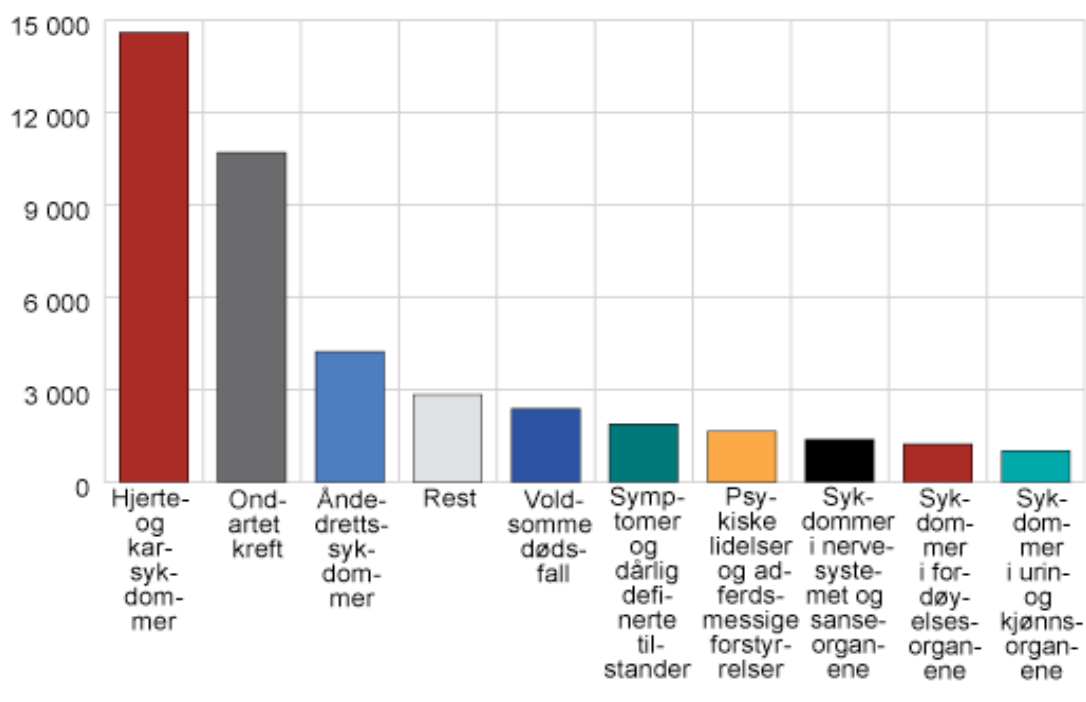
FDG-PET	14
Metodenes kliniske verdi.....	14
Sammendrag og diskusjon.....	19
Utdrag fra rapporten:.....	21
Konklusjon	21
Bibliografi	22

Hjertets Viabilitet

Kardiovaskulære lidelser er den vanligste dødsårsaken i Norge og den industrialiserte delen av den vestlige verden (Tabell 1). Dødeligheten har de siste ti årene hatt en nedadgående tendens. Nye diagnostiseringsmetoder, trombolytisk behandling og PCI har mye av æren for dette. Økt overlevelse har imidlertid ført til flere pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon og kronisk hjertesvikt etter gjennomgått hjerteinfarkt. Hjertesvikt som følge av hjerteinfarkt har høy mortalitet. Det er derfor ønskelig å ha metoder for på et tidlig stadium for å diagnostisere utviklingen av alvorlig hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

[1, 2]

Døde i 2007 fordelt på dødsårsaksgrupper



Tabell 1. Kilde: Statistisk sentralbyrå

Prognosen etter et hjerteinfarkt er nøye relatert til infarktets størrelse uttrykt som prosentandel nekrose eller arrvev (ikke-viabelt vev) i forhold den total myokardmasse [3]. Påvisning av viabelt og ikke-viabelt vev står derfor sentralt i utredningen av pasienter med post-infarkt svikt. Med denne oppgaven ønsker jeg å definere begrepet viabilitet og dets relasjon til begrepene hibernering og stunning, videre ønsker jeg å redegjøre for de mest aktuelle metodene vi har i dag for å undersøke hjertets viabilitet.

Litteratursøk

Litteratur om hjertets viabilitet er funnet ved søking via Pubmed databasen med bruk av søkerordene:

myocardium AND stunning AND hibernation

assessment of myocardial viability

MRI AND myocardial viability

SPECT AND PET AND myocardial viability

echocardiography AND myocardial viability

Artiklene er utvalgt etter relevans med vekt på de nyeste artiklene fra kjente tidsskrifter for å få med den siste utviklingen i feltet. Boka “Cardiac Imaging. A multimodality approach” er også brukt [2].

Patofysiologi

Viabel betyr “levedyktig”, og viabelt myokard refererer til hjertemuskulatur bestående av levende muskelceller med bevart metabolisme. Infarkt og arrevv betegnes som ikke-viabelt vev. Viabel hjertemuskulatur har ikke nødvendigvis normal funksjon. Redusert funksjon av viabelt myokard i form av redusert kontraksjonsevne kan være forbigående som ved stunning, eller kronisk som ved hibernering [4].

Stunning

Hvis myokard blir utsatt for kortvarig iskemi som ikke gir infarkt, kan hjertemuskulaturen gå over i en tilstand som på engelsk kalles “stunning” (svimeslå). “Stunned” eller “svimeslått” myokard kan defineres som reversibel myokard dysfunksjon med normal perfusjon av vevet ved hvile. Årsaken til denne stunningen er ikke helt klarlagt, men tilstanden kan normaliseres spontant i løpet av timer eller dager. Den svekkede kontraksjonen er karakterisert ved opphevet eller svekket kontraksjon i systolen, dvs. akinesi eller hypokinesi [5, 6].

Hibernering

Hibernering er en “dvaletilstand” av myokard som kan inntre ved kronisk iskemi, typisk hos pasienter med koronararteriesykdom med stenoser som gir permanent redusert perfusjon. Eksperimentelle studier viser at myokard tilpasser seg den reduserte perfusjonen ved å nedjustere metabolismen for å reduserer oksygenkrevende arbeid som kontraksjon slik at

energilagrene ikke tømmes helt og vevet kan «overleve». Kontraksjonen kan være redusert (hypokinesi) eller helt opphevet (akinesi), men muskulaturen er fortsatt viabel. Undersøkelse av hibernert myokard viser tap av kontraktile filamenter (sarkomerer), en akkumulasjon av glykogen i rom som tidligere var okkupert av mikrofilamenter, nuclei med forstyrret kromatin, små mitokondrier og nesten ikke tilstedeværelse av sarkoplasmatisk reticulum [5, 6].

Den kliniske relevansen av å vurdere viabilitet

Påvisning av dysfunksjonell, men viabel myokard har stor betydning i behandling av pasienter med koronarsykdom. Revaskularisering av hibererende myokard kan øke kontraksjonsevnen til venstre ventrikkle og øke sjansen for overlevelse.

Verdien av å vurdere viabilitet og hibernering er særlig stor hos alvorlig og kronisk syke pasienter med dårlig prognose uten intervensjon, men der risikoen ved revaskularisering er høy [7].

Diagnostiske metoder for å identifisere stunned, hibererende og viabelt myokard

Viabilitet kan påvises direkte eller indirekte på ulike måter. Myokard som kontraherer seg må nødvendigvis være levende, og kontraksjon i hibererende myokard kan fremprovoseres av et farmakon som dobutamin. Levende muskelceller kan også identifiseres ved å påvise bevart cellulær opptaksfunksjon eller metabolisme. Endelig kan viabelt myokard påvises indirekte ved manglende kontrastopptak. Disse forhold danner basis for de forskjellige bildediagnostiske metodene som er mest brukt til vurdering av hjertes viabilitet.[8, 9]

Funksjonell viabilitet: som f. eks kan undersøkes ved å monitorere respons på dobutamin stress med ekkokardiografi eller cine-MR (Cinema MRI altså MR med «levende bilde»).

Cellulær viabilitet: kan f. eks undersøkes med SPECT opptak av TI-201

Metabolsk viabilitet: f. eks. glukosemetabolisme påvist med FDG PET

Histologisk viabilitet: f. eks. påvisning av arrvev med kontrastforsterket MR

Metoder for å vurdere viabilitet

Ekkokardiografi

Med ekkokardiografi undersøker man hjertet ved hjelp av ultralyd. Ultralydfrekvenser på 2-7 MHz blir oftest brukt ved undersøkelsen.

Ekkokardiografi baserer seg på samme grunnleggende prinsipper som annen ultralydundersøkelse (ultrasonografi). Ultralyd reflekteres i overgangen mellom vev med ulik akustisk impedans. Jo større forskjell, desto større blir refleksjonen (i grenseflaten mellom bløtvev og luft reflekteres 99 % av ultralyden). Ultralyden sendes ut fra piezoelektriske krystaller i en transducer (lydhode), og de samme krystallene mottar ekko fra vevet og konverterer disse til elektriske signaler. Basert på ultralydens retning og tid fra utsendelse av ultralyd til mottak av ekko, kan de elektriske ekkosignalene benyttes til å lage et gråtonebilde på en TV-skjerm. To-dimensjonale bilder er vanligst, men 3D-bilder kan også lages [2].

I dag brukes nesten uten unntak phased array transducere for ekkokardiografi.

Transduseren består av 64-256 piezoelektriske krystaller som kan stimuleres individuelt til å generere ultralydbølger i ulike retninger. Høye ultralydfrekvenser gir bedre romoppløsning, men dårligere penetrasjon i dybden.

Ekkokardiografi spiller en viktig rolle i diagnostisering av hibernerende men potensielt viabelt myokard som kan ha nytte av revaskularisering. Den enkleste formen for undersøkelse er morfologisk undersøkelse av venstre ventrikkel. Pasienter med alvorlig dilatert venstre ventrikkel vil med mindre sannsynlighet ha nytte av revaskularisering. Jo høyere endesystolisk volum er, desto dårligere er prognosen til å gjenvinne hjertets funksjonalitet. Venstre ventrikkels veggtykkelse målt med ekkokardiografi kan gi informasjon om infarktsekveler. Tynn, akinetisk hjertevegg tolkes gjerne som arrvev. [10]

Stressekkokardiografi

Koronararteriestenoser gir ikke redusert myokardperfusjon i hvile før stenosen har redusert luminal diameter med mer enn 90 % eller mer. Stresstesting induserer reduksjon i myokardperfusjon. Stressekkokardiografi bør overveies hos pasienter hvor det foreligger klinisk mistanke om koronarsykdom og hvor arbeids-EKG er negativ.

Stressekkokardiografi har 20-25 % høyere sensitivitet enn arbeids-EKG.

Farmakologisk stress kan bli indusert ved infusjon av dobutamin med eller uten atropin, for å øke HR til maksimum. [2]

Dobutamin stressekkokardiografi (DSE) har lenge blitt brukt til å undersøke viabilitet i skadet myokard. Ved lavdose dobutamininfusjon kan man få forskjellige responser av myokard avhengig av hvilken tilstand vevet befinner seg i. Man undersøker på denne måten den kontraktile reserven. Hvis myokard er hibererende, kan responsen på dobutamin infusjonen være bifasisk, med forbedring ved lavdose infusjon (5-10 $\mu\text{g/kg/min}$) og forverring igjen ved høyere dose ($>20 \mu\text{g/kg/min}$). Dette kan forklares ved at myokard har kontraktile reserve. En slik reserve i kontraktile evne forbedrer funksjonalitet ved lavdose dobutaminstimulering, men reserven er begrenset pga koronar stenose, og derfor inntreffer en begynnende iskemi ved høyere dose. Hibererende myokard kan også respondere med kun forverring av funksjon ved dobutamininfusjon, dette forekommer hvis det er såpass uttalt stenose at det ikke finnes noen kontraktile reserve. Hvis myokard er stunned, kan det reagere med begynnende iskemi ved dobutamininfusjon. Eventuelt kan myokard respondere ved ingen av de ovennevnte responsene. Den bifasiske responsen har høyest prediktiv verdi for funksjonell bedring ved revaskularisering. [1, 10]

Vevsdoppler

Her benytter man dopplerprinsippet, med litt modifisering av metoden er det mulig å bedømme myokards funksjon ved å måle hastigheten myokard beveger seg med. [11]

Man kan også bruke vevsdoppler til å vurdere viabilitet. Her bruker man fenomenet pre-ejeksjonshastighet av vevet. Dette er en kortvarig (positiv) kontraksjon og (negativ) relaksasjon som oppstår før åpningen av aortaklaffen. Pre-ejeksjons perioden blir definert som tidsintervallet mellom begynnelsen av QRS og blodstrøm gjennom aorta målt med pulset doppler. Tilstedeværelse av positiv pre-ejeksjonshastighet verdi er en god indikasjon på viabilitet [10, 12].

Strain og strain rate metoden

Strain og strain rate kan måles med vevsdoppler vha. en teknikk kalt "pixel tracking" der vevsstrukturer på pikselnivå kan gjenkjennes og følges under hjertets kontraksjon. Myokard strain uttrykker regional (eller global) strekning og kontraksjon av myokard. Positiv strain er prosentvis strekning mens negativ strain er prosentvis kontraksjon målt mellom to punkter eller områder i myokard. Dette kan måles i lengderetningen av venstre ventrikel (longitudinal strain), circumferentielt (circumferensiell strain) eller radially (radial strain). Strain rate er endring i strain per tidsenhet. [10, 11]

Kontrastforsterket ekkokardiografi (MCE)

Luft reflekterer nesten all ultralyd, derfor vil til og med de aller minste boblene av luft i blod eller myokard være synlig i et UL bilde. Fysiologisk saltvann som ristes og tilføres luftholdige bobler gir kraftig ultralydekk fra grenseflaten mellom væske og gass, dette har blitt brukt som kontrastmiddel i mange år. Et problem er at boblene løser seg veldig fort opp. Det er derfor nå blitt utviklet kontrastmidler med mikrobobler som er mer holdbare (f. eks fluorokarbon og svovelheksafluorid). Metoden kan brukes til å bedømme blodgjennomstrømning i myokard, myokardperfusjon. Perfusjon er helt avgjørende for cellulær viabilitet, og nekrose er assosiert med manglende mikrosirkulasjon. Derfor kan undersøkelse av mikrosirkulasjon differensiere mellom viabel og ikke-viabel myokard. Kontrasten må administreres intravenøst. [2, 10, 11]

Magnetisk resonans tomografi (MR)

De basale prinsippene bak MR er magnetiske hydrogenkjerner (protoner) som retter seg inn etter et kraftig statisk magnetfelt på en slik måte at vevet blir magnetisk. Når protonene blir eksponert for radiobølger med en bestemt resonansfrekvens, blir vevsmagnetismen satt i bevegelse slik at den kan indusere strømsignaler i en mottakerspole utenfor pasienten. Disse signalene blir bearbeidet vha. en kompleks matematisk prosess (Fourier transformasjon) som konverter signalene til bilde. [2]

MR er en veletablert metode innen kardiovaskulær bildediagnostikk. Den kan formidle viktig informasjon som anatomi, funksjon, blodstrøm, perfusjon og viabilitet.[7]

MR for deteksjon av viabilitet

Flere parametere brukes for å detektere tilstedeværelse av viabelt vev i dysfunksjonelle segmenter. I likhet med ekkokardiografi kan man med MR vurdere veggtykkelse og kontraktilitet. MR gir bedre anatomisk fremstilling enn ekkokardiografi og kan derfor bedre vurdere endediastolisk veggtykkelse. MR kan også benyttes til lavdose dobutamin stress for å se etter økning i den kontraktile funksjonen. Den mest brukte teknikken for vurdering av viabilitet er imidlertid senfase kontrastoppladning eller på engelsk delayed (eller late) enhancement (DE-MRI). [2, 13]

Delayed Enhancement MRI (DE-MRI)

MR med senfase kontrastoppladning er de senere årene blitt en viktig ikke-invasiv metode for påvisning av hjerteinfarkt og for å vurdere viabilitet. Dagens metode ble nøyere beskrevet i en eksperimentell studie i 1999 [14], og har i de senere årene fått større og større innpass i den kliniske praksis [13, 15]

DE-MRI er en teknikk som baserer seg på opphopning i infarkt eller arrvev av et ekstracellulært gadolinium-holdig kontrastmiddel [13]. Ved akutt hjerteinfarkt blir cellemembranen i myokardcellene ødelagt, hvilket resulterer i økt permeabilitet og økt ekstracellulært rom i vevet. Ekstracellulært gadolinium-holdig kontrastmiddel i blodårene diffunderer passivt ut i det ekstracellulære rom. Etter ca. 10 minutter har det infarserte vevet betydelig høyere konsentrasjon av kontrastmiddelet enn viabelt myokard, fordi det «vaskes» saktere ut fra infarkt. Infarserte områder fremstår derfor som lyse (med økt signal) på T1-vektede bilder. Late enhancement-teknikken innebærer også at signalet fra viabelt myokard blir "nullet ut" for å bedre synligheten av infarktområdene. Også arrvev (gamle infarkter) har økt ekstracellulært væskerom der kontrastmiddel hopper seg opp, gamle infarkter (og annet arrvev) gir derfor også økt signal med kontrastforsterket MR. [13, 15]

Senfase kontrastoppladning i kombinasjon med cine-MR (kinolignende fremstilling av hjertets pumpefunksjon) er en god metode til å differensiere mellom akinetisk hibernerende eller "stunned" myokard og infarkt. Forsinket kontrastoppladning forekommer bare når det foreligger infarsert vev eller arrvev (fibrose). Hvis en region av myokard er akinetisk eller hypokinetisk, men uten kontrastoppladning, indikerer dette at vevet er viabelt. Ved kronisk iskemi tyder dette på hibernering, mens det etter en forbigående iskemisk episode taler for stunning med mulighet for fullstendig restitusjon [15].

Lavdose dobutamin stress-MR

Prinsippet for lavdose dobutamin stress er det samme enten man benytter ekkokardiografi eller MR til å påvise endringer i kontraktilitet. Cine-MR kalles den teknikken man bruker for å studere hjertets kontraksjoner. Pasienten undersøkes ved økende doser dobutamin, 10, 20, 30 og 40 µg/kg/min. Ved bruk av lave doser dobutamin kan man ved hibernering se bedring av regional funksjon (kontraktile reserve). Ved høyere doser kan man igjen se forverring av regional kontraksjonsevne pga. økende iskemi. Dersom dette inntreffer er det en indikasjon på at det foreligger signifikant koronar stenose. Pasienten må under

undersøkelsen overvåkes nøye. ST-segment elevasjon er ikke til å stole på ved EKG utført under MR-undersøkelse [13].

Tekniske utfordringer ved MR undersøkelse av hjertet

MR-opptakene må synkroniseres med EKG for å gi skarpe bilder av hjertet. Det fleste MR-opptak av hjertet omfatter flere hjerteslag, og regelmessig hjerterytme er derfor en forutsetning for god bildekvalitet. Opptakene bør videre være så raske at pasienten kan holde pusten under hele opptaket, pågående respirasjon kan nemlig gi betydelig forringet bildekvalitet [2].

Nuklærmedisinske metoder

Bildedagnostikk av hjertet ved hjelp av nuklærmedisinske metoder blir utført med SPECT (single photon emission computed tomography) eller PET (positron emission tomography). Disse teknikkene baserer seg på intravenøs injeksjon av radioaktive isotoper festet til ulike bæremolekyler, radiofarmaka. Isotopene som benyttes ved SPECT er gamma-emittere, til PET benyttes positron-emittere. Det brukes forskjellige radiofarmaka til bildetaking. Disse har forskjellig kinetikk, og tar bilde av ulike fysiologiske prosesser. [2]

SPECT

Myokardscintigrafi med tomografi er en veletablert og lett tilgjengelig teknikk. Det var den første metoden som ble brukt til å vurdere myokard viabilitet og hibernering. Thallium-201 og technetium 99 er de vanligst brukte isotopene. Sublingual administrasjon av nitrat og EKG-synkronisert bildetaking blir brukt for å gi bedre bilder [4, 7, 8].

Thallium-201 SPECT

Thallium er en kaliumanalog. En forutsetning for opptak i cellene er regional blodstrøm og intakt cellemembran. Derfor gir thallium informasjon om både perfusjon og viabilitet.

To prosedyrer er oftest brukt i den kliniske praksis: 1) Stress - redistribusjon - reinjeksjonsteknikk og 2) Hvile - redistribusjonsteknikk. Myokardscintigrafi utført bare i hvile benyttes for å vurdere viabilitet, mens scintigrafi under stress (arbeidsbelastning eller bruk av farmaka) også detekterer stressindusert iskemi.

Hvile - redistribusjonsteknikk:

Med denne teknikken trenger man to sett med bilder. Det første bildeopptaket gjøres direkte etter injeksjon av isotopen og representerer perfusjon. Den andre bildeopptaket gjøres 3-4 timer etter injeksjonen og representerer viabilitet..

Stress redistribusjon - reinjeksjonsteknikk:

Det første bildeopptaket tas like etter arbeidsbelastning og viser perfusjon under stress, mens det andre settet med bilder tas 3-4 timer etter og viser redistribusjon av isotopen i hvile (og evt. reversibel iskemi). En ny dose thallium-201 klorid blir så injisert, og en time deretter tar man et tredje bildeopptak. Disse bildene gir informasjon om viabilitet.

Funn som indikerer viabilitet ved thalliumscintigrafi er:

1. Normalt thallium-201 opptak (normal perfusjon) under stress
2. Perfusjonsdefekter som er reversible på 3-4 timers forsinket bildetaking
3. Økt opptak i perfusjonsdefekter i redistribusjonsfasen etter reinjisering og forsinket bildeopptak
4. En økning i isotopopptaket på >50% på redistribusjon-reinjeksjonsbildene eller på forsinkede bildeopptak i hvile

Funn 1-3 kan representere skadet, men viabelt myokard.

Funn 4 (permanente perfusjonsdefekter der aktiviteten øker en del etter fornyet injeksjon av radiofarmaka) kan representere subendokardiale infarkter, dvs. en blanding av viabelt og ikke-viabelt myokard i samme segment.

Thalliumredistribusjonen kan være langsom eller inkomplett i regioner med redusert perfusjon. For å kompensere for dette kan man gi sublingualt nitrat før testen, hvis det er store defekter å se på stressbildene. Andre metoder for å få bedre resultat er f.eks å vente med å ta andre bildeopptak opptil 72 timer etter belastningsscintigrafien. Reinjeksjonen av isotop kan også foretas dagen etter første injeksjon [4, 7, 8]

Technetium-99m SPECT

En annen isotop man kan benytte seg av for myokardscintigrafi er technetium-99m.

Technetiummerkede radiofarmaka (sestamibi, tetrofosmin) har fordelen over thallium ved at de har kortere halveringstid slik at pasienten får mindre strålingseksponering. Metoden har også mulighet for EKG-sykronisert bildetaking. Ulempen er at metoden er avhengig av både perfusjon og viabilitet. Viabilitet kan bli underestimert i områder med nedsatt perfusjon, i motsetning til thalliumopptak som er uavhengig av perfusjon når redistribusjonen er komplett.

Technetium-99m-merkede radiofarmaka blir oftest injisert i hvile. I denne tilstanden blir dysfunksjonelle segmenter med isotopopptak på > 50-60 % regnet som viable.[6]

Positron emisjonstomografi (PET)

PET blir regnet som overlegent SPECT pga av høyere romoppløsning. Radiofarmaka som brukes for å undersøke myokards metabolisme er bl.a. glukoseanalogen FDG, og mindre vanlig, karbon 11 acetat. NH₃/FDG-PET eller rubidium-82/FDG-PET er den vanligste kombinasjonen for å detektere hibernering i klinisk praksis. [4, 8]

FDG-PET

FDG er en glukoseanalog som blir tatt opp i viable myocytter på samme måte som glukose. FDG dannes ved at en hydroxylgruppe i glucose erstattes av isotopen F-18, som er en positronemitter med halveringstid på 110 min. Etter fosforlyseringen forblir FDG-6-PO₄ fanget inne i myocytene. FDG-6-PO₄ gir sterke signaler som lett detekteres av PET-skanneren. Ved FDG-PET er det de metabolske forhold som bestemmer opptaket. For optimal diagnostikk av viabilitet, hibernering og stunning, bør FDG-PET kombineres med perfusjonsopptak. Det er flere radiofarmaka for perfusjon med PET, f.eks. rubidium-82 (halveringstid 75 s), ammonium merket med N-13 (halveringstid 10 min) og vann merket med O-15 (halveringstid 2 min). FDG og NH₃ er den vanligste kombinasjonen. Forholdet mellom glukosemetabolisme og perfusjon varierer i forskjellige typer myokard. [7]

I hibernerende myokard er det redusert perfusjon, men bevart glukosemetabolisme, ved stunning er både perfusjon og metabolisme normal, mens i arrvev er både perfusjon og metabolisme redusert. [4, 8]

Metodenes kliniske verdi

De diagnostiske metodenes evne til avgjøre hvorvidt dysfunksjonelt myokard er viabelt, kan evalueres på ulike måter, bl.a. ved å se på symptomatisk bedring og bedring av global hjertefunksjon (ejeksjonsfraksjon) etter revaskularisering. Segmental forbedring av myokardfunksjon etter revaskulering blir regnet som det endelige bevis på viabilitet [5].

Dobutamin stressekkokardiografi (DSE) er blitt nøye evaluert for sin evne til å undersøke om hibernerende myokard har forbedringspotensial ved revaskularisering.

Schinkel et al [16] har gjort en metaanalyse av 158 studier med bruk av DSE.

41 studier med 1421 pasienter ble studert for å se på hvor nøyaktig DSE kan forutsi sannsynligheten for å gjenopprette regional venstre ventrikel funksjon etter revaskularisering. Resultatene viste en sensitivitet på 80 % og spesifitet på 78 %. Studier hvor det var brukt både høydose og lavdose infusjon viste samme spesifisitet, men litt høyere sensitivitet enn ved bruk av bare lavdose dobutamin.

6 studier med 287 pasienter vurderte DSE sin evne til å forutsi global funksjonsforbedring etter revaskularisering, og det ble her funnet en spesifisitet på 73 %, men sensitivitet på kun 57 %.

11 studier med 1753 pasienter så på DSE sin evne til å predikere generell prognose hos pasienter med iskemisk kardiomyopati. Analyse av disse studiene viste at pasienter som i henhold til DSE hadde skadet, men viabelt myokard og som gjennomgikk revaskularisering, hadde best overlevelse. Deretter fulgte de som ikke hadde viabelt myokard påvist med DSE og som gjennomgikk revaskularisering. Pasienter med eller uten viabelt myokard som fikk medisinsk behandling hadde dårligst overlevelse.

Schinkels metaanalyse [16] viste at nukleærmedisinske metoder har høyere sensitivitet enn DSE for å forutsi regional og global funksjonsgjenvinning av venstre ventrikel, men DSE hadde høyere spesifisitet for å forutsi regional funksjonsgjenvinning, og tendens til høyere spesifisitet for global funksjonell forbedring.

En liknende metaanalyse utført av Allman et al [17] med 3088 pasienter, viser at hos pasienter som fikk detektert viabelt myokard med DSE, TI-201 eller FDG PET, var det en 79,6 % nedgang i mortalitet ved revaskularisering sammenliknet med medisinsk behandling. Pasienter hvor man ikke fant viabelt myokard hadde en høyere mortalitet ved revaskularisering kontra medisinsk behandling.

Ved sammenlikning av DSE med nukleærmedisinske metoder som FDG PET og myokardscintigrafi med TI-201 eller Tc-99m, var det ingen signifikant forskjell mellom DSE og de nukleærmedisinske metodene. Det ble imidlertid konkludert at DSE har en tendens til underestimering av viabilitet, mens nukleærmedisinske metoder har en tendens til overestimering. [17]

Liknende resultater fant man også ved undersøkelse av metodenes evne til å forutsi funksjonell bedring i en studie gjort av Nagueh et al [18] 18 pasienter med kronisk iskemisk kardiomyopati ble undersøkt med DSE, TI-201 scintigrafi og MCE (myokardperfusjon med kontrastforsterket ekkokardiografi). Pasientene gjennomgikk senere revaskularisering. DSE hadde i denne studien lavere sensitivitet, men høyere spesifisitet for å forutsi regional funksjonell bedring, mens TI-201 hadde høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet. MCE hadde en sensitivitet på 89 % og en spesifisitet på 51 %. Det tilsvarte en diagnostisk nøyaktighet (accuracy) tilsvarende TI-201 [10].

Det er ikke gjort noen direkte sammenlikning mellom kontrastforsterket MR (late enhancement) og DSE for diagnostikk av viabelt myokard. Vurdering av historiske data indikerer at DSE har lavere sensitivitet, men høyere spesifisitet enn MR. Den lavere spesifisiteten til MR kan skyldes at MR har mye bedre evne enn ekkokardiografi til å påvise små subendokardiale infarkter. Slike infarktomerråder kan ha god funksjon pga. viabel muskulatur i de ytre deler av veggen, og slike segmenter vil derfor ikke bedre funksjonen ytterligere etter revaskularisering. MR er generelt bedre enn ekkokardiografi for viabilitetsundersøkelse av pasienter med atrieflimmer [10].

Et studie av vevsdoppler til vurdering av viabilitet ble utført av Penicka et al [12]. Her vurderte man vevshastighet i venstre ventrikkelsegmenter under pre-ejeksjonen. Hvis den var positiv (kontraksjon) ble myokardsegmentet definert som viabelt. I denne studien ble 119 pasienter med EF <40% og okklusjon av LAD undersøkt med vevsdoppler for pre-ejeksjonshastighet, DSE, FDG-PET og kontrastforsterket MR. Sekstifem av pasientene ble bypass-operert. Vevsdopplerundersøkelsen hadde godt samsvar med de andre modalitetene (DSE, FDG-PET og MR) med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 93 % og 77 % for å forutsi funksjonell bedring etter revaskularisering [10].

Strain og strain rate målt med vevsdoppler ("pixel tracking") er også blitt vurdert mot andre metoder. I en studie med 53 pasienter brukte man denne teknikken som indikator på å forutsi bedring etter revaskularisering med 9 (± 2) mnd oppfølging, og sammenliknet teknikken med kontrastforsterket MR (late enhancement). I undersøkelsen ble det tilnærmet likt resultat for sensitiviteten til metodene, 70,2 % vs 71,6 %, mens MR hadde litt bedre spesifisitet, 92,1 % mot 85,1 %. Man konkluderte med at måling av strain rate kan være en verdifull ny metode for å identifisere myokard som kan bedre sin funksjon etter revaskularisering [19].

I en studie av Hoffmann et al [20] brukte man strain rate målt med vevsdoppler sammen med DSE for å undersøke viabilitet hos 37 koronarsyke pasienter med gjennomsnittlig EF på 43 %. FDG-PET ble brukt som standard referanse for viabilitetsutredningen. En økning i peak systolisk strain rate på mer enn -0,23/s fra hvile til dobutamin stress gav en sensitivitet på 83 % og spesifisitet på 84 % i å predikere viabelt myokard. [10]

En annen studie [21] vurderte 55 pasienter med gjennomsnittlig EF på 35 % som hadde gjennomgått hjerteinfarkt. DSE og strain rate vevsdoppler ble utført før revaskularisering. Lavdose dobutamin strain rate hadde samme spesifisitet (77 %), men høyere sensitivitet (78 % vs 73 %) enn DSE alene. Tillegg av strain rate undersøkelse til DSE økte sensitiviteten til DSE fra 73 % til 83 %, mens spesifisiteten forble uforandret [10].

En sammenlikningsstudie gjort av Tousek et al [22] mellom kontrastforsterket MR og MCE for å vurdere viabilitet viste at metodene hadde tilnærmet lik sensitivitet, 78 % vs 87 %, men MCE hadde høyere spesifisitet, 72 % vs 52 %. I kombinasjon kan MCE, som er mer sensitiv i de fleste studier, og DSE, som er mer spesifikk i de fleste studier, øke den diagnostiske nøyaktigheten betydelig. En studie tok for seg pasienter med EF lik eller under 40 % som fikk utført MCE, DSE og FDG PET før revaskularisering. Det viste seg at kombinasjonen av MCE og DSE ga det beste samlede resultat med sensitivitet på 96 % og spesifisitet på 63 %. Det viser seg altså at DSE med fordel kan kombineres med andre modaliteter som strain rate og MCE for å bedre sine diagnostiske egenskaper ytterligere.

MR med senfase kontrastoppladning (late enhancement) er også blitt evaluert i ulike kliniske sammenhenger, bl.a. i forbindelse akutt hjerteinfarkt og ved kronisk iskemisk hjertesykdom. I en studie ble 30 personer undersøkt med MR 1 uke og 13 uker etter reperfunderet akutt hjerteinfarkt. Sannsynligheten for funksjonell bedring av dysfunksjonelle segmenter helt uten senfase kontrastoppladning var 3, 14 og 20 ganger høyere enn i segmenter med henholdsvis 26%-50%, 51%-75% og >75% kontrastoppladning (prosent angir her hvor stor andel av et myokardsegment som hadde kontrastoppladning). Sannsynligheten for fullstendig normalisering av funksjon (kontraksjon) i segmenter uten kontrastoppladning var 3.8, 11.1 og 50.0 ganger høyere enn i segmenter med henholdsvis 26%-50%, 51%-75% og >75% kontrastoppladning. Disse funnene viser at manglende kontrastoppladning i dysfunksjonelle myokardsegmenter etter akutt hjerteinfarkt indikerer stunning, med god prognose for gjenvinning av funksjon.[23]

I en studie Kim et al[14] med 41 pasienter som hadde kronisk iskemisk hjertesykdom viste det seg at dysfunksjonelle områder med mindre enn 25 % senfase kontrastoppladning var i stand til å gjenvinne full funksjon etter revaskularisering. Segmenter med mer en 50 % kontrastoppladning hadde en lav sannsynlighet (under 10 %) for å få en funksjonell bedring. Studien ga en positiv prediktiv verdi på 73 % for funksjonell gjenvinning 6mnd etter revaskularisering ved mangel på kontrastoppladning. Tilstedeværelse av

glucosemetabolisme med FDG PET ble brukt som referansemetode for påvisning av viabelt myokard.[24]

I en studie [25] ble 31 pasienter med iskemisk hjertesykdom undersøkt. Den viste god korrelasjon mellom arrvev lokalisert ved hjelp av kontrastforsterket MR og ikke-viable segmenter påvist med FDG PET. Den eneste forskjellen mellom metodene var subendokardiale infarkter som ble påvist med MR, men som ble oppfattet som viable med PET. MR har bedre sensitivitet for påvisning av små subendokardiale infarkter pga. mye bedre romoppløsning enn PET (tynnere snitt, mindre piksler)

Ekkokardiografistudier har vist at kombinasjonen av ulike teknikker og modaliteter kan bedre resultatene. Også MR kan med fordel kombineres med andre modaliteter. Strain-måling med vevsdoppler og kontrastforsterket MR kombinert ble brukt i en studie Hoffmann et al [26] med 59 pasienter. Studien konkluderte med at integrering av strain og senfase kontrastoppladning ved MR gir en mer nøyaktig påvisning av reversibel myokard-dysfunksjon [27].

En nylig utført metaanalyse [5] av diagnostiske studier indikerer at FDG PET har noe høyere sensitivitet enn kontrastforsterket MR (92 % vs 84 %) for å forutsi funksjonell bedring etter revaskularisering. Spesifisiteten var tilnærmet lik, 63 %. Den relative lave spesifisiteten ved begge teknikkene indikerer at en god del segmenter som ble klassifisert som viable, ikke blir bedre med revaskularisering. Et usikkerhetsmoment ved denne og lignende studier vil være i hvilken grad myokard ble adekvat revaskularisert [28].

Roes et al [29] sammenlignet kontrastforsterket MR med de nukleærmedisinske metodene (99m)Tc-tetrofosmin SPECT og (18)F-FDG SPECT (SPECT med detektorer for positronemittere) mht. påvisning av myokard viabilitet. 60 pasienter ble undersøkt. Det var god overensstemmelse mellom metodene for segmenter uten arrvev og segmenter med transmuralt arrvev. Det var derimot dårlig overensstemmelse for de segmentene der MR viste subendokardialt infarkt. De nukleærmedisinske funn tydet på at det viable epikardiale vevet (uten kontrastoppladning) kunne være både normalt og iskemisk (bevart metabolisme men redusert perfusjon).

Sammendrag og diskusjon

Mange forskjellige ikke-invasive teknikker kan identifisere viabelt, "stunned" eller hibererende myocard. Metodene har sine styrker og svakheter, og de vil her bli forsøkt oppsummert.

Ekkokardiografibaserte metoder har som styrke at de er sikre (ingen ioniserende stråler), utstyret er portabelt og lett tilgjengelig og at prisen for undersøkelsen er relativt lav. De viktigste begrensningene er at undersøkelsen er svært avhengig av operatøren. Dette kan gi dårlig reproducerbarhet med stor inter- og intraobservatørvariabilitet. Ekkokardiografi har lav romoppløsning og er avhengig av et godt akustisk vindu. Innsynet er begrenset, og enkelte anatomiske områder så som høyre ventrikel og hjertets apex kan være vanskelig å fremstille med god kvalitet.

Perfusjonsundersøkelse med ultralydkontrastmiddel (MCE) har høy sensitivitet for å forutsi gjenvinning av funksjon etter revskularisering, men lav spesifisitet sammenliknet med DSE. Derfor er kombinasjonen av metodene muligens den mest optimale strategien. DSE har høy spesifisitet for å identifisere hibererende myokard, men sensitiviteten er lavere enn for andre modaliteter. [1]

SPECT er en metode med god tilgjengelighet. Metoden er veletablert klinisk og gir god prognostisk verdi. Metoden har høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet enn teknikker som vurderer kontraktile reserve (dobutamin stress MR og ekkokardiografi). Ulempen ved metoden er at pasienten blir eksponert for en betydelig mengde ioniserende stråling. Metoden har også lav romoppløsning. [1]

PET med NH_3 og FDG har bedre romoppløsning enn SPECT. PET blir generelt regnet som gullstandard for viabilitetsutredning[1]. De største ulempene med PET er utilgjengelighet, høye kostnader og at metoden benytter ioniserende stråling. [4]

MR har etablert seg som en viktig metode i kardiovaskulær bildediagnostikk. MR brukes til å undersøke anatomi, funksjon og blodstrøm. Det er ingen bruk av ioniserende stråler, og kontrastmidlene som benyttes, er lite nefrotoksiske i anbefalte doser. Forsiktighet med gadoliniumholdige kontrastmidler må imidlertid utvises ved redusert nyrefunksjon. Metoden er nøyaktig og den mest reprodukbare. På grunn av metodens høye oppløsning blir den regnet med som den beste undersøkelsen for å vurdere ventriklens veggtykkelse og kontraktile reserve.[7]

Men metoden har noen begrensninger:[30]

- Ingen bedside teknikk
- Spesielle apparater som defibrillator, EKG-apparat for ST-overvåkning kan ikke benyttes under MR-undersøkelse
- Pasienter med kontraindikasjoner for MR kan ikke skannes (bl.a pacemaker, ICD)
- Pasienter med klaustrofobi er ikke egnet for undersøkelse
- MR av hjertet krever stabil hjerterytme, og pasienten må kunne klare å holde pusten. Utvikling av sanntidsopptak (real time teknikker) for MR har riktignok gjort det mulig å undersøke pasienter med arrytmier og pasienter som ikke er i stand til å holde pusten, men bildekvaliteten blir da ikke like god som ellers.

I studier av metodene brukes som oftest regional venstre ventrikkelfunksjon før og etter revaskularisering som mål på hvor godt egnet metoden er for utredning av viabilitet. European Society of Cardiology ga ut i en rapport i 2004 [7], der metaanalyser av alle tilgjengelige metoder ble studert. Basert på dette ble det laget et forslag for kliniske indikasjoner for bruk av de ulike metodene.

Utdrag fra rapporten:

Klassifisering av metodene når man vil velge metode ut fra hva man ønsker å vurdere:

Metode	Viabilitet	Funksjon stress	Funksjon hvile
PET-FDG	1	u.utr	u.utr
PET-NH ₃	2	---	---
SPECT-Thallium	1	---	---
SPECT -Tcnetium	1	---	---
Ekko-hvile	2	1	---
Ekko-stress	1	---	1
Ekko-kontrast	u.utr	---	---
MRI-hvile	2	1	---
MRI stress	1	---	1
MRI-kontrast	1	---	---

Klasse 1: Gir klinisk relevant informasjon og bør brukes som 1. valg og veileder for videre utredning

Klasse 2: Kan gi klinisk relevant informasjon, men er vanligvis 2. valg og benyttes dersom indisert ut fra 1. undersøkelse

Under utredning: Kan være til nytte, men metoden er under utredning.

Konklusjon

Alle de omtalte metodene kan brukes for viabilitetsvurdering. Valg av metode er avhengig av tilgjengelighet og andre faktorer. Når det gjelder funksjonsutredning vil MR og ekkokardiografi begge kunne brukes. Her blir også valget avhengig av lokal tilgjengelighet og kompetanse. Ekkokardiografi er en lett tilgjengelig undersøkelse som også er kostnadseffektiv. Metoden er et naturlig førstevalg ved undersøkelse av hjertets funksjon. SPECT og PET er etablerte metoder for viabilitetsutredning, men tilgjengelighet, kostnad og strålingseksponering er utfordringer. MR har en stor fordel ved ikke å bruke ioniserende stråler og er i dag et meget godt alternativ til viabilitets -og funksjonsutredning av hjertet. Det er ikke noen tvil om at vurdering av hjertets viabilitet bare vil bli viktigere i fremtiden, med stadig bedre overlevelse for pasienter som gjennomgår hjerteinfarkt. Vurdering av viabilitet gir en indikasjon for hvem som kan ha nytte av revaskularisering, slik at man unngår å utføre inngrep med unødig risiko.

Bibliografi

1. Camici, P.G., S.K. Prasad, and O.E. Rimoldi, *Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability*. Circulation, 2008. **117**(1): p. 103-14.
2. Manfred Thelen, R.E., Karl-Friedrich Kreiter, Joerg Barkhausen, *Cardiac Imaging a multimodality approach*. 2009: Thieme.
3. Orn, S., et al., *Effect of left ventricular scar size, location, and transmuralty on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2007. **99**(8): p. 1109-14.
4. Stirrup, J., et al., *Radionuclide imaging in ischaemic heart failure*. Br Med Bull, 2009.
5. Schinkel, A.F., et al., *Assessment of myocardial viability in patients with heart failure*. J Nucl Med, 2007. **48**(7): p. 1135-46.
6. Stokke, O. and T.-A. Hagve, *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 3. utg. [i.e. 14. utg.] ed. 2006, Oslo: Gyldendal akademisk. 403 s.
7. Underwood, S.R., et al., *Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(10): p. 815-36.
8. Bax, J.J., E.E. van der Wall, and M. Harbinson, *Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation*. Heart, 2004. **90 Suppl 5**: p. v26-33.
9. Ishida, M., S. Kato, and H. Sakuma, *Cardiac MRI in ischemic heart disease*. Circ J, 2009. **73**(9): p. 1577-88.
10. McLean, D.S., A.V. Anadiotis, and S. Lerakis, *Role of echocardiography in the assessment of myocardial viability*. Am J Med Sci, 2009. **337**(5): p. 349-54.
11. Andersen, K., *[Clinical use of new echocardiographic techniques]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2004. **124**(3): p. 346-9.
12. Penicka, M., et al., *Myocardial positive pre-ejection velocity accurately detects presence of viable myocardium, predicts recovery of left ventricular function and bears a prognostic value after surgical revascularization*. Eur Heart J, 2007. **28**(11): p. 1366-73.
13. Kirschbaum, S.W. and R.J. van Geuns, *Cardiac magnetic resonance imaging to detect and evaluate ischemic heart disease*. Hellenic J Cardiol, 2009. **50**(2): p. 119-26.
14. Kim, R.J., et al., *The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction*. N Engl J Med, 2000. **343**(20): p. 1445-53.
15. Edelman, R.R., *Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature*. Radiology, 2004. **232**(3): p. 653-68.
16. Schinkel, A.F., et al., *Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes*. Curr Probl Cardiol, 2007. **32**(7): p. 375-410.
17. Allman, K.C., et al., *Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(7): p. 1151-8.
18. Nagueh, S.F., et al., *Identification of hibernating myocardium: comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest-redistribution thallium-201 tomography and dobutamine echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(5): p. 985-93.
19. Becker, M., et al., *Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(15): p. 1473-81.

20. Hoffmann, R., et al., *Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function.* J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(3): p. 443-9.
21. Hanekom, L., et al., *Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall-motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization.* Circulation, 2005. **112**(25): p. 3892-900.
22. Tousek, P., et al., *Identification of hibernating myocardium with myocardial contrast echocardiography: comparison with late gadolinium-enhanced magnetic resonance.* Int J Cardiol, 2008. **128**(1): p. 117-20.
23. Beek, A.M., et al., *Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 895-901.
24. Kuhl, H.P., et al., *Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol.* Eur Heart J, 2006. **27**(7): p. 846-53.
25. Klein, C., et al., *Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography.* Circulation, 2002. **105**(2): p. 162-7.
26. Hoffmann, R., et al., *Integrated analysis of cardiac tissue structure and function for improved identification of reversible myocardial dysfunction.* Coron Artery Dis, 2009. **20**(1): p. 21-6.
27. Lucignani, G. and A. Cuocolo, *Recent advances in the assessment of myocardial viability.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009.
28. Nekolla, S.G., A. Martinez-Moeller, and A. Saraste, *PET and MRI in cardiac imaging: from validation studies to integrated applications.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36 Suppl 1**: p. S121-30.
29. Roes, S.D., et al., *Agreement and disagreement between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and nuclear imaging for assessment of myocardial viability.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(4): p. 594-601.
30. Heden, B., et al., *Disappearance of myocardial perfusion defects on prone SPECT imaging: comparison with cardiac magnetic resonance imaging in patients without established coronary artery disease.* BMC Med Imaging, 2009. **9**: p. 16.